

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年9月13日 (13.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/66143 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/437, 31/444, C07D
471/04, A61P 43/00, 9/08, 9/12, 9/10, 9/04

〒651-2273 兵庫県神戸市西区梶台2丁目26番3-907号
Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01717

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).

(22) 国際出願日: 2001年3月6日 (06.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-067213 2000年3月7日 (07.03.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 樽井直樹 (TARUI,
Naoki) [JP/JP]; 〒631-0061 奈良県奈良市三碓1丁目6
番1号 Nara (JP). 山本 尚 (SANTO, Takashi) [JP/JP];
〒658-0015 兵庫県神戸市東灘区本山南町9丁目2
番14-401号 Hyogo (JP). 森 正明 (MORI, Masaaki)
[JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日3丁目8番地5
Ibaraki (JP). 渡邊浩之 (WATANABE, Hiroyuki) [JP/JP];

添付公開書類:

国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: VASOACTIVE AGENTS

(54) 発明の名称: 血管作用剤

(57) Abstract: Vasoactive agents, containing compounds exhibiting GPR14 antagonism or salts thereof.

(57) 要約:

GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有してなる血管作用剤を
提供する。

WO 01/66143 A1

明細書

血管作用剤

技術分野

- 5 本発明は、GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有するGPR14拮抗剤及び血管作用剤；GPR14拮抗作用を有する新規キノリン誘導体またはその塩に関する。

背景技術

- 10 ウロテンシン II は強力な血管収縮作用を有するペプチドホルモンの一つとして発見され、哺乳動物の動脈に対して現在知られている最も強力な血管収縮物質であるエンドセリンをはるかに上回る血管収縮作用を有することが明らかになっている。ウロテンシン II の受容体はオーファン受容体の一つ、GPR14蛋白であり [Nature, 401 巻 282 頁 (1999 年)]、この受容体の拮抗薬は、虚血性心筋
15 梗塞、鬱血性心不全などの治療薬になる可能性が高い。しかし、そのような拮抗薬に関する報告は未だなされてない。

GPR14拮抗作用を示す薬剤は、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療薬になる可能性が高く、新たな血管作用薬として期待できる。

- 本発明は、GPR14拮抗作用に基づいて、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心
20 筋梗塞、心不全などの予防・治療剤として有用な血管作用剤、特に血管収縮抑制剤；並びにGPR14拮抗作用を有する新規キノリン誘導体またはその塩を提供するものである。

発明の開示

- 25 本発明者等は、GPR14拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式 (I) で表される化合物またはその塩（以下、化合物 (I) と称することがある）が、優れたGPR14拮抗作用を示すことを見い出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1) GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有してなる血管作用剤；

2) 血管収縮抑制剤である前記1)記載の剤；

3) 高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤である

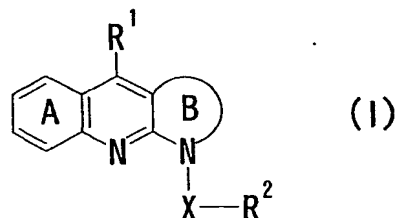
5 前記1)記載の剤；

4) 非ペプチド性化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤；

5) キノリン誘導体またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤；

6) 4-アミノキノリン誘導体またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤；

7) 式(I).



10

[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤；

- 15 8) Aが(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、
(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、
(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル
化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10')ハロゲン原子ま
たはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲ
20 ン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(1
2')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイ
ル、(15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニル
で置換されていてもよい炭化水素基、(2)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')
シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換
25 されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シ

- クロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、
- 5 (14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、(5) (1') 置換されていてもよいアルキル基、(2') 置換されていてもよいシクロアルキル基、(3') 置換されていてもよいアルケニル基、(4') 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5') 置換されていてもよいアラルキル基、(6') ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7')
- 10 置換されていてもよいアリール基、(8') 置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基または(6) 式 R^4-Y- で表される基(式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4}
- 15 アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9')
- 20 エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィ
- 25

ニルで置換されていてもよい複素環基を示す)で置換されていてもよいベンゼン環である前記7)記載の剤;

- 9) Bが(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、
(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、
5 (7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイル、
10 (15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、
15 (10')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイル、(15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3)ニトロ基、
20 (4)ハロゲン原子、(5)(1')置換されていてもよいアルキル基、(2')置換されていてもよいシクロアルキル基、(3')置換されていてもよいアルケニル基、(4')置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5')置換されていてもよいアラールキル基、(6')ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7')置換されていてもよいアリール基、(8')置換されていてもよい複素環基で置換
25 されていてもよいアミノ基、(6)式 R⁴-Y- で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されてい

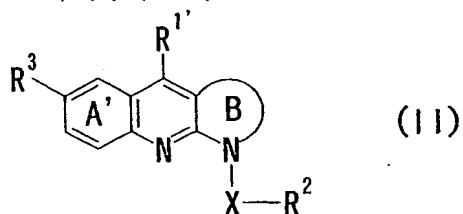
- てもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換
されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキ
シで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキ
シ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキル
5 スルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化
水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、
(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、
(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステ
ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子ま
10 たは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲ
ン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1
2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイ
ル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニル
で置換されていてもよい複素環基を示す)、または(7) オキソ基で置換されて
15 いてもよい飽和の5~8員環である前記7) 記載の剤；
- 10) (1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、
(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、
(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステ
ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子ま
20 たは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲ
ン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1
2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイ
ル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニル
で置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3')
25 シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換
されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シ
クロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル
基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4}
アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていても

- よい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3')ホルミル、
(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3)ニトロ基、
(4)ハロゲン原子、(5)(1')置換されていてもよいアルキル基、(2')置
5 換されていてもよいシクロアルキル基、(3')置換されていてもよいアルケニル
基、(4')置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5')置換されていても
よいアラルキル基、(6')ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7')
置換されていてもよいアリール基、(8')置換されていてもよい複素環基で置換
されていてもよいアミノ基、(6)式 R^4-Y- で表される基(式中、Yは酸
10 素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は(1)(1')ハロゲン、
(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチ
オール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル- C_{1-4} アル
キル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されてい
てもよいカルボキシル基、(1 0')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換
15 されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキ
シで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキ
シ、(1 3')ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキル
スルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化
水素基、(2)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、
20 (5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、
(7')フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9')エステ
ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(1 0')ハロゲン原子ま
たは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1')ハロゲ
ン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1
25 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3')ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイ
ル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニル
で置換されていてもよい複素環基を示す)、または(7)オキソ基で置換されて
いてもよい C_{1-4} アルキレン基である前記7)記載の剤；
1 1) Xがメチレン基である前記7)記載の剤；

- 1 2) R^1 が1~2個の(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(9)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(10) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(11)フェニル- C_{1-4} アルキル、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基である前記7)記載の剤；
- 10 1 3) R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5~6員の環状基である前記7)記載の剤；
- 15 1 4) R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5~6員の芳香環基である前記7)記載の剤；
- 20 1 5) R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)

置換されていてもよいチオール基、(6) 置換されていてもよいアミノ基、(7) フェニル-C₁₋₄アルキル、(8) C₃₋₇シクロアルキル、(9) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10) ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11) ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12) C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13) ホルミル、(14) C₂₋₄アルカノイル、(15) C₁₋₄アルキルスルホニル、(16) C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよいフェニル基である前記7) 記載の剤；

16) 式 (I I)

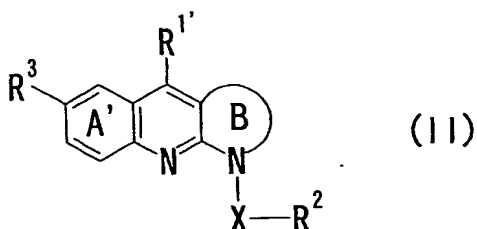


[式中、A' は置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1'}は置換されたアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基 (式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示す] で表される化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤；

17) GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする血管作用方法；

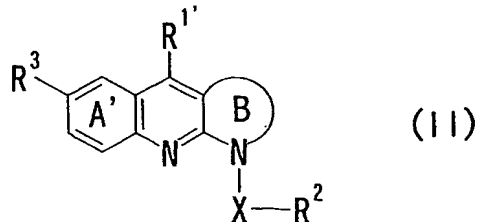
18) 血管作用剤を製造するための、GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩の使用；

19) 式 (I I)



- [式中、A' は置換基 R³ 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B は置換されていてもよい 5～8 員環を、X は直鎖部分の原子数が 1～4 の 2 価の基を、R¹' は置換されたアミノ基を、R² は置換されていてもよい環状基を、
- 5 R³ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基（式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す] で表される化合物（但し、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸 tert-ブチル
- 10 エステル、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸 ナトリウム塩、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-アラニン tert-ブチルエステル、
- 15 2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-メチオニン tert-ブチルエステル、および 2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-ロイシン tert-ブチルエステルを除く) またはその塩；
- 20

20) 式 (II)



- [式中、A' は置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン基を、R^{1'}は置換されたアミノ基を、R^{2'}は置換されていてもよい環状基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、
- 5 ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基 (式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示す] で表される化合物またはその塩;
- 2 1) 前記 1 9) または 2 0) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;
- 10 2 2) R³が (1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(1 0') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(1 1')
- 15 ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(1 2') C₁₋₄アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C₂₋₄アルカノイル、(1 5') C₁₋₄アルキルスルホニル、(1 6') C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されてい
- 20 てもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(1 0') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(1 1') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(1 2') C₁₋₄アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C₂₋₄アルカノイル、(1 5') C₁₋₄アルキルスルホニル、(1 6') C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていても
- 25 よいフェニル基または (4) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアル

キル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12') C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C₂₋₄アルカノイル、(15') C₁₋₄アルキルスルホニル、(16') C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基である前記19)または20)記載の化合物；

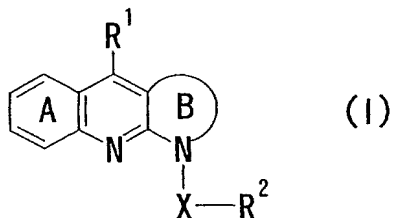
23) R³が(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12') C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C₂₋₄アルカノイル、(15') C₁₋₄アルキルスルホニル、(16') C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基または(2) ハロゲン原子である前記19)または20)記載の化合物；

24) Bが(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11') ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12') C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C₂₋₄アルカノイル、(15') C₁₋₄アルキルスルホニル、(16') C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル-C₁₋₄アルキル、(8') C₃₋₇シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ

シル基、(1 0') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、(5) (1') 置換されていてもよいアルキル基、(2') 置換されていてもよいシクロアルキル基、(3') 置換されていてもよいアルケニル基、(4') 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5') 置換されていてもよいアラルキル基、(6') ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7') 置換されていてもよいアリール基、(8') 置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基、(6) 式 R^4-Y- で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、(1 0') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、(1 0') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基を示す)、または(7) オキソ基で置換されて

- いてもよい飽和の5～8員環である前記19)または20)記載の化合物；
- 25) Xがメチレン基である前記19)または20)記載の化合物；
- 26) R²が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル-C₁₋₄アルキル、(8)C₃₋₇シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12)C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14)C₂₋₄アルカノイル、(15)C₁₋₄アルキルスルホニル、(16)C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の環状基である前記19)または20)記載の化合物；
- 27) R²が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル-C₁₋₄アルキル、(8)C₃₋₇シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12)C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14)C₂₋₄アルカノイル、(15)C₁₋₄アルキルスルホニル、(16)C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の芳香環基である前記19)または20)記載の化合物；
- 28) R²が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル-C₁₋₄アルキル、(8)C₃₋₇シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12)C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14)C₂₋₄アルカノイル、(15)C₁₋₄アルキルスルホニル、(16)C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよいフェニル基である前記19)または20)記載の化合物；

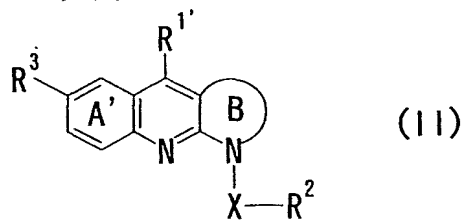
- 29) $R^{1'}$ が1～2個の(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(9)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(10) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(11)フェニル- C_{1-4} アルキル、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基である前記19)または20)記載の化合物；
- 30) 前記19)または20)記載の化合物またはその塩もしくはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；
- 31) GPR14拮抗剤である前記30)記載の医薬組成物；
- 32) 式(I)



15

[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とするGPR14拮抗作用方法。

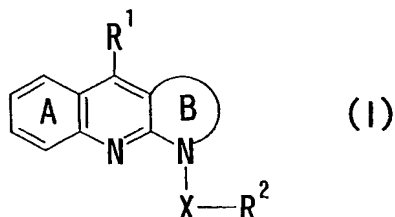
20 33) 式(II)



[式中、A'は置換基 R^3 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、

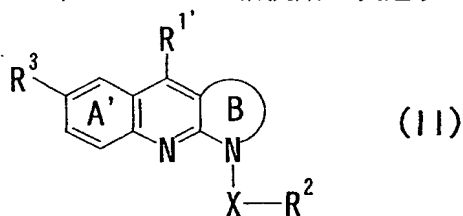
Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 $R^{1'}$ は置換されたアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す] で表される化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする GPR 14拮抗作用方法；

3 4) GPR 14拮抗剤を製造するための、式 (I)



[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を示す] で表される化合物またはその塩の使用；

3 5) GPR 14拮抗剤を製造するための、式 (II)



[式中、 A' は置換基 R^3 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 $R^{1'}$ は置換されたアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は

置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す]で表される化合物またはその塩の使用などに関する。

本発明におけるGPR14拮抗作用とは、細胞膜上のGPR14蛋白へのリガンド(ウロテンシンIIなど)の結合を競合的または非競合的に阻害する作用のこと

5 と言う。

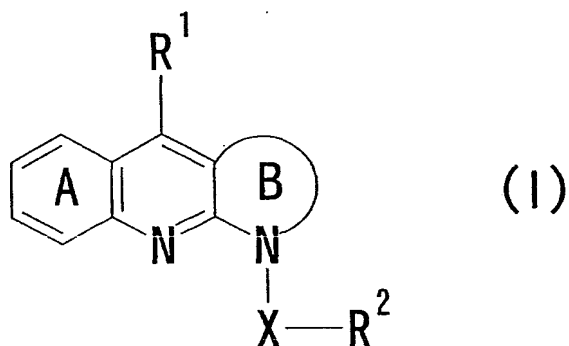
本発明においては、かかるGPR14拮抗作用に基づいて、種々の血管作用(例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など)を発現する薬剤が提供されるが、なかでも、ウロテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用を減弱させる作用を示す血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。かかる血管収縮抑制剤は、種々の疾患の

10 予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞、心不全などの予防・治療剤、とりわけ、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。

本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩としては、作用時間が長い利点がある非ペプチド性のGPR14拮抗作用を有する化合物

15 またはその塩が好ましく、なかでも、キノリン誘導体が好ましく、4-アミノキノリン誘導体が好ましく用いられる。

本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩としては、なかでも、式(I)



20 [式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩が好ましく用いられる。

上記式中、Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」において、ベンゼン環が有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 R^4-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基などが用いられる。

Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる）；また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) アルケニル（例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル、好ましくは低級（ C_{2-6} ）アルケニル

などが挙げられる) ;

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどのC₃₋₈シクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- 5 (5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどのC₂₋₁₀アルキニル、好ましくは低級 (C₂₋₆) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₄アリール、好ましくはC₆₋₁₀アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

- 10 (7) アラルキル (例えば、1~3個のC₆₋₁₄アリールを有するC₁₋₆アルキル、好ましくは、フェニル-C₁₋₄アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどのC₁₋₄アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

- 15 該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、モノC₂₋₅アルカノイルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール
20 などの5~6員の環状アミノなど)、フェニル-低級 (C₁₋₄) アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル、低級 (C₇₋₁₀) アラルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、ジC₁₋₄アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、
25 ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁₋₄アルキレンジオキシ (例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-

など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- 5 Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」および R^4 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~8員の芳香族複素環、飽和または不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。
- 10

- ここで「芳香族複素環」としては、5~8員(好ましくは5~6員)の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、
- 15 「非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピンな
- 20 どの5~8員(好ましくは5~6員)の飽和または不飽和の単環式非芳香族複素環(脂肪族複素環)など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部または全部の二重結合が飽和した5~8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

また、Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」および R

⁴で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記した単環式複素環（単環式芳香族複素環および単環式非芳香族複素環）および5～8員の環状炭化水素（C₅₋₈シクロアルカン、C₅₋₈シクロアルケン、C₅₋₈シクロアルカジエンなどの5～8員（好ましくは5～6員）の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；など）から選ばれる2～3個（好ましくは、2個）の環が縮合して形成する縮合環から水素原子1個を除いて形成される基などであってもよく、これらの縮合環は飽和の縮合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れであってもよい。

かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複素環（好ましくは、1個の複素環と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異なった2個の芳香族複素環）が縮合した環；1個の複素環と1個の同素環（好ましくは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環）が縮合した環；などが挙げられ、このような縮合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリンなどが挙げられる。

Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR⁴で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、後述のR¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

が、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」（前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）および「置換されていてもよいアシル基」（後述のAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアルキル（例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル—低級（ C_{1-4} ）アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、低級（ C_{7-10} ）アラキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{1-4} アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、

ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなど]を1~2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

- また、Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、
- 5 ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フ
- 10 ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、
- 15 エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水素、
- 20 「置換されていてもよい炭化水素基」（前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが
- 25 挙げられるが、好適な例として、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチ

ル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる) ;

5 (3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる) ;

10 (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどの C_{3-7} シクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基 (例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものの (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した

20 (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバ

- モイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 10 Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」（前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）などがカルボニル
- 15 ルオキシ基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、
- (1) 水素、
 - (2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；
 - (3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；
 - 25 (4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル、好ましくは低級（ C_{2-6} ）アルケニルなどが挙げられる）；
 - (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメ

チルなどのC₃₋₇シクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級 (C₁₋₆) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、ジC₁₋₄アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₄アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁₋₄アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- 25 Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、

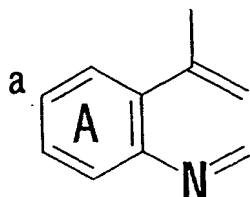
(1) 水酸基 ;

(2) 「置換されていてもよいアミノ基」 (前記したAで示される「置換されて

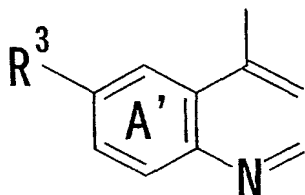
いてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど）；などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

- Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級（ C_{1-6} ）アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ C_{1-6} ）アルキレンオキシ（例、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など）、低級（ C_{1-6} ）アルキレンジオキシ（例、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ など）、低級（ C_{2-6} ）アルケニレン（例、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など）、低級（ C_{4-6} ）アルカジエニレン（例、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ など）などを形成していてもよい。
- 15 Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $\text{R}^4-\text{Y}-$ で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）などが好ましく、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $\text{R}^4-\text{Y}-$ で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）などがさらに好ましく、とりわけ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、ハロ
- 20
- 25 ゲン原子などが好ましい。

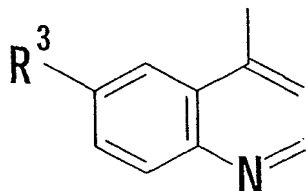
また、Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」としては、式



で示されるベンゼン環上の「a」の位置に少なくとも一つの置換基を有するベンゼン環が好ましく、なかでも、式

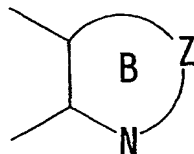


- 5 [式中、A' は置換基 R^3 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す]
- 10 式で表されるベンゼン環が好ましく、とりわけ、式



- [式中、 R^3 は前記と同意義を示す] で表されるベンゼン環が好ましい。前記式中、 R^3 としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）が好ましく、なかでも、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子などが好ましく、とりわけ、置換されていてもよい低級アルキル基またはハロゲン原子が好ましい。
- 20 上記式中、B で示される「置換されていてもよい5～8員環」としては、例え

ば、式



〔式中、Zは、環Bが置換されていてもよい飽和の5～8員環を形成しうる飽和の2価の基を示す〕で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい飽和の5～8員環などが挙げられるが、かかる飽和の5～8員環は、部分的に不飽和結合を有していてもよく、さらに芳香環を形成していてもよい。環Bとしては、置換されていてもよい飽和の5～8員環が好ましい。

なお、ここで、環Bとしての「置換されていてもよい飽和の5～8員環」における「飽和の5～8員環」とは、「環Bとキノリン環とが縮合環を形成する部位における二重結合以外の環Bを構成する結合が全て飽和の一重結合（単結合）である5～8員環」を意味し、環Bとしての「置換されていてもよい不飽和の5～8員環」における「不飽和の5～8員環」とは、「環Bとキノリン環とが縮合環を形成する部位における二重結合以外の環Bを構成する結合の少なくとも一つが不飽和結合である5～8員環」を意味する。

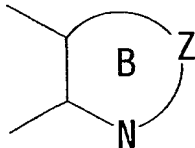
上記式中、Zで示される飽和の2価の基は、環Bが置換されていてもよい飽和の5～8員環を形成しうるものであれば何れでもよい。すなわち、Zとしては、直鎖部分の原子数が2～5の飽和の2価の基（好ましくは、直鎖部分の原子数が2～5の飽和の2価の炭化水素基）であれば何れでもよいが、その具体例としては、例えば、

- (1) $-(CH_2)_{a1}-$ ($a1$ は2～5の整数を示す。)、
- (2) $-(CH_2)_{b1}-Z^1-(CH_2)_{b2}-$ ($b1$ および $b2$ は同一または異なって0～4の整数を示す。但し、 $b1$ と $b2$ との和は1～4である。 Z^1 はNH, O, S, SO または SO_2 を示す)、
- (3) $-(CH_2)_{d1}-Z^1-(CH_2)_{d2}-Z^2-(CH_2)_{d3}-$ ($d1$, $d2$ および $d3$ は同一または異なって0～3の整数を示す。但し、 $d1$, $d2$ および $d3$ の和は0～3である。 Z^1 および Z^2 はそれぞれNH, O, S, SO または SO_2 を示す)、

(4) $-(CH_2)_{e1}-Z^1-(CH_2)_{e2}-Z^2-(CH_2)_{e3}-Z^3-(CH_2)_{e4}-$ ($e1, e2, e3$ および $e4$ は同一または異なって 0～2 の整数を示す。但し、 $d1, d2$ および $d3$ の和は 0～2 である。 Z^1, Z^2 および Z^3 はそれぞれ NH, 0, S, SO または SO_2 を示す) など (好ましくは、 $-(CH_2)_{a1}-$ ($a1$ は 2～5 の整数を示す。)) が挙げられ、具体的には、

- 5 例えば、 $-O-(CH_2)_{k1}-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-S-(CH_2)_{k1}-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-S-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-NH-(CH_2)_{k1}-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-NH-$ ($k1$ は 1～4 の整数)、 $-(CH_2)_{k2}-$ ($k2$ は 2～5 の整数)、 $-NH-NH-$ 、 $-CH_2-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-NH-$ などの 2 価の基が挙げられる。

- 10 上記式中、B で示される「置換されていてもよい 5～8 員環」としては、このように例示される「置換されていてもよい飽和の 5～8 員環」のみならず、部分的に不飽和結合を有する「置換されていてもよい不飽和の 5～8 員環」、あるいは「置換されていてもよい 5～8 員の芳香環」であってもよく、このような場合、式



15

で表される環において、Z は、前記の如く例示した「直鎖部分の原子数が 2～5 の飽和の 2 価の基」における結合の一部が不飽和結合に変換された 2 価の基を示していてもよい。

- また、該 2 価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、該 2 価の基に結合可能であればいずれでもよく、例えば、上記 A で示される「置換されていてもよいベンゼン環」が有していてもよい「置換基」と同様な基およびオキソ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4 個 (好ましくは、1～2 個) 同一または異なって、該 2 価の基のいずれの位置に置換していてもよい。また、該 2 価の基が 2 個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2 個の置換基が互いに結合して、例えば、低級 (C_{1-6}) アルキレン (例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 (C_{1-6}) アルキレンオキシ (例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、
- 20
- 25

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、低級 (C_{1-6}) アルキレンジオキシ (例、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ など)、低級 (C_{2-6}) アルケニレン (例、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など)、低級 (C_{4-6}) アルカジエニレン (例、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ など) などを形成していてもよい。

上記式中、Xで示される「直鎖部分の原子数が1～4の2価の基」としては、

- (1) $-(\text{CH}_2)_{f1}-$ ($f1$ は1～4の整数を示す。)、
- (2) $-(\text{CH}_2)_{g1}-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって0～3の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は1～3である。 X^1 はNH, 0, S, SO または SO_2 を示す)、
- (3) $-(\text{CH}_2)_{h1}-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_{h2}-\text{X}^2-(\text{CH}_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異なって0～2の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は0～2である。 X^1 および X^2 はそれぞれNH, 0, S, SO または SO_2 を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) などの飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などが挙げられ、具体的には、例えば、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{k3}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-(\text{CH}_2)_{k3}-\text{O}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{k3}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-(\text{CH}_2)_{k3}-\text{S}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{k3}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-(\text{CH}_2)_{k3}-\text{NH}-$ ($k3$ は1～3の整数)、 $-(\text{CH}_2)_{k4}-$ ($k4$ は1～4の整数)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ などの2価の基が挙げられる。

Xとしては、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ を除く2価の基が好ましく、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基がさらに好ましく、なかでも、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレンなどが好ましく、 C_{1-4} アルキレン、とりわけメチレンが好ましく用いられる。

- Xで示される2価の基は、任意の位置 (好ましくは炭素原子上) に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記Aで示される「置換されていてよいベンゼン環」が有していてもよい。「置換基」と同様な基およびオキソ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4個 (好ましくは、1～2個) 同一また

は異なって、該2価の基のいずれの位置に置換していてもよい。

- Xで示される2価の基が有していてもよい好ましい置換基の例としては、低級 (C_{1-6}) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 (C_{3-7}) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級 (C_{2-7}) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級 (C_{2-7}) 低級アルコキシカルボニル、低級 (C_{1-6}) 低級アルコキシ、水酸基、オキソなどが挙げられる。
- 10 上記式中、 R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベン
- 15 ゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)および「置換されていてもよいアシル基」(前記したAで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など)から選ばれる置換基を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、 R^1 で示さ
- 20 れる「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していても
- 25 よく、かかる置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、

ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基
5 としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられ
10 る）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる）；該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、
15 テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、
20 ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル、好ましくは低級（ C_{2-6} ）アルケニルなどが挙げられる）；
25

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどの C_{3-7} シクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル（例、

ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げら

5 れる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) ;

(8) 置換されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ト
10 リアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、
15 チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など) ; などが好ましい。

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよい
20 シクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および(8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換
25 されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキル

スルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、フェニル—低級（ C_{1-4} ）アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、カルボキシル基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ—カルボニル、低級（ C_{7-10} ）アラルキルオキシ—カルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイル（好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、フェニル—低級（ C_{1-4} ）アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、水酸基など）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置換されていてもよいアルキル（例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、低級（ C_{7-10} ）アラルキルオキシ—カルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{1-4} アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、フェニル—低級（ C_{1-4} ）アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、

など)、 C_{1-4} アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなど)を1~2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

上記式中、 R^2 で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、 C_{5-8} シクロアルカン(例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)、 C_{5-8} シクロアルケン(例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 C_{5-8} シクロアルカジエン(例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等)などの5~8員(好ましくは5~6員)の飽和又は不飽和の脂環式単環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族単環式炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環(脂肪族複素環)等；およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2~3個の環が縮合した環等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

ここで「芳香族単環式複素環」としては、5~8員(好ましくは5~6員)の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、「非芳香族単環式複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジ

ン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオ
モルホリン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、
アゼピンなどの5～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和の単環式
非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の
5 一部又は全部の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

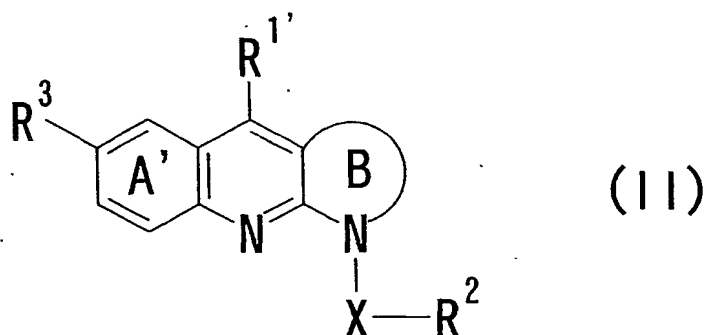
また、 R^2 で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、前記
の如く例示した単環の同素または複素環から選ばれる2～3個（好ましくは、2
個）の同一または異なった環が縮合して形成する縮合環から水素原子1個を除い
て形成される基などであってもよく、これらの縮合環は飽和の縮合環、部分的に
10 不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れであってもよい。

かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複素環（好ま
しくは、1個の複素環と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異
なった2個の芳香族複素環）が縮合した環；1個の複素環と1個の同素環（好ま
しくは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複
15 素環と1個のベンゼン環）が縮合した環；などが挙げられ、このような縮合環の
具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベン
ズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリ
ンなどが挙げられる。

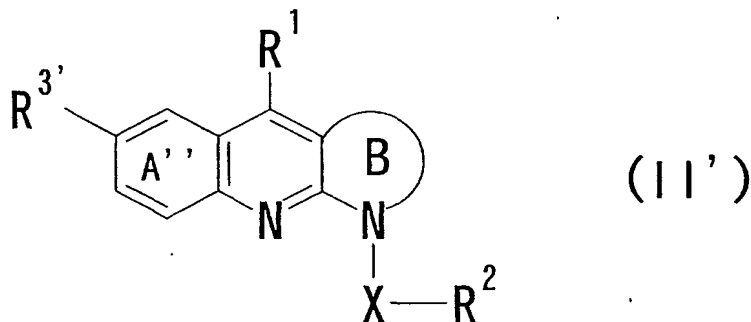
R^2 で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していても
20 よい置換基としては、例えば、前記したAで示される「置換されていてもよいベ
ンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されて
いてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

R^2 で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、
5～6員の環状基が好ましく、5～6員の芳香環基が好ましく、さらにフェニル、
25 フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル（好ましくは、6員環）などが好ましく、
とりわけフェニルが好ましい。

式（I）で表される化合物またはその塩のなかでも、式（I I）



- [式中、A' は置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1'}は1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す] で表される化合物またはその塩；および式 (II')



- [式中、A'' は置換基R^{3'}以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を、R^{3'}は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置

換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す]で表される化合物またはその塩が好ましく用いられる。

- 上記式中、A'で示される「置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」およびA''で示される「置換基R^{3'}以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が、置換基R³以外に有していてもよい「置換基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。

- 上記式中、R^{1'}で示される「置換されたアミノ基」としては、上記R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」から無置換のアミノ基を除いた基、すなわち、上記R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を同一または異なって1～2個有するアミノ基などが挙げられるが、なかでも、「1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基」が好ましい。
- かかる「1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基」としては、

- (1) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
- (2) ニトロ、
- (3) シアノ、
- (4) 水酸基、
- (5) 置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、
- (6) 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、
- (7) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、低級(C₇₋₁₀)アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、ジC₁₋₄アルキルカル

バモイルなど)、

(8)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、

5 (9)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、

(10) C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、

(11)フェニル-低級(C_{1-4})アルキル、

10 (12) C_{3-7} シクロアルキル、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、

(13) C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、

15 (14) C_{1-4} アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1~3個を有していてもよい低級(C_{1-6})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)を1~2個で置換されたアミノ基が挙げられ、アミノ基の置換基が2個である場合、同一でも異なってもよい。

20 上記式中、 R^3 および $R^{3'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

25 上記式中、 R^3 および $R^{3'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、 R^3 および $R^{3'}$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

ン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、式 R^4-Y- で表される基において、 R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、式 R^4-Y- で表される基において、Yで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、例えば、S, S(O), S(O)₂などが挙げられる。

本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物および式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オル

ニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物および式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕は、水和物であってよく、非水和物であってよい。また、本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物および式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕が、コンフィグレーション・アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物および式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、(S)体、(R)体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。
- 15 本発明で用いられるGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩〔式(I)で表される化合物またはその塩および式(II)ないし(II')で表される化合物またはその塩を含む〕〔以下、GPR14拮抗薬と称することがある。〕はプロドラッグとして用いてもよく、かかるプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりGPR14拮抗薬に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてGPR14拮抗薬に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてGPR14拮抗薬に変化する化合物をいう。GPR14拮抗薬のプロドラッグとしては、GPR14拮抗薬のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、GPR14拮抗薬のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；GPR14拮抗薬の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、GPR14拮抗薬の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サク
- 20
- 25

- シニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；GPR14拮抗薬のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、GPR14拮抗薬のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、
- 5 ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってGPR14拮抗薬から製造することができる。
- 10 また、GPR14拮抗薬のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でGPR14拮抗薬に変化するものであってもよい。
- また、GPR14拮抗薬は同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。
- 15 本発明のGPR14拮抗薬は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。
- 非経口的投与の形態としては、例えば、注射剤、点滴、坐剤などが挙げられる。
- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無
- 20 機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げ
- 25 られる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、

- カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の
- 5 好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが
- 10 挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

式(I)で表される化合物〔新規な構造を有する式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕またはその塩の製造法を以下に示す。

- 式(I)で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。
- 25 また、式(I)で表される化合物またはその塩は、例えば下記の方法、あるいはテトラヘドロンレターズ、40巻、5643～5646頁、特開平3-220189号公報、特公昭48-30280号公報などに記載の方法またはそれに準じた方法によって製造できる。

下記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物

(I)と同様な塩を形成していてもよい。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンゾオキシカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

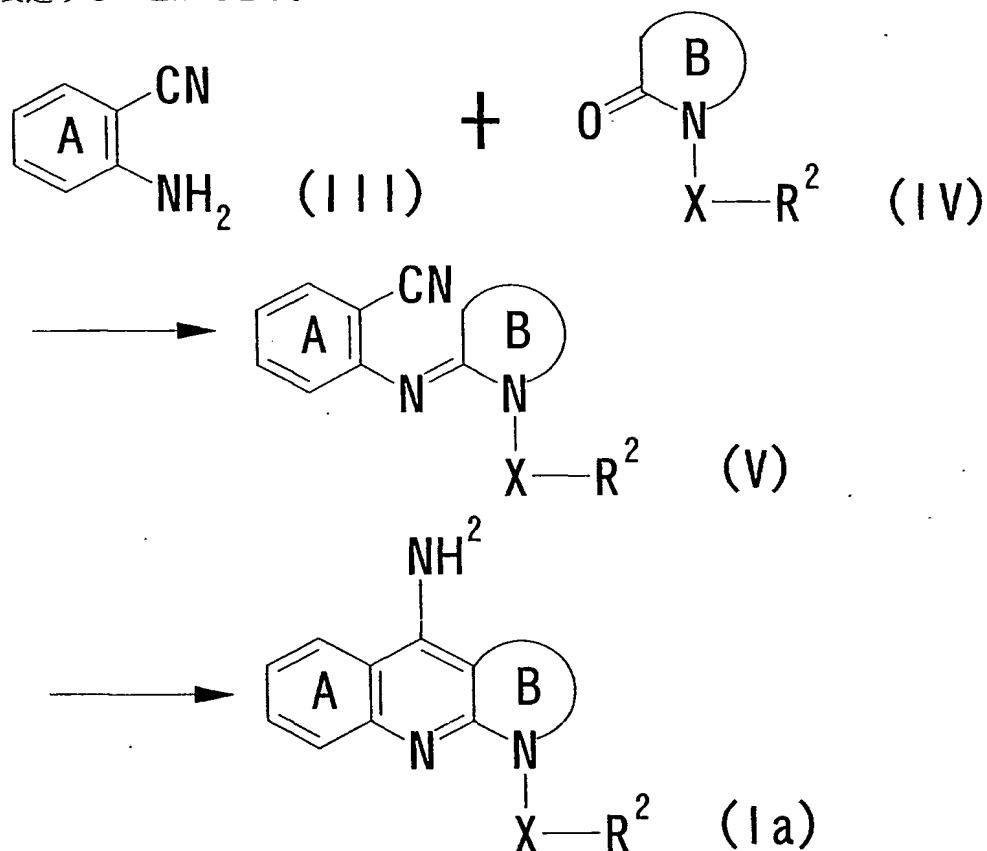
カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社）に記載の方法〕が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

製造法

式（I）で表される化合物〔新規な構造を有する式（I I）ないし（I I'）で表される化合物を含む〕またはその塩のうち、 R^1 が無置換のアミノ基である式（I a）で表される化合物またはその塩は、例えば、以下のスキームによって製造することができる。

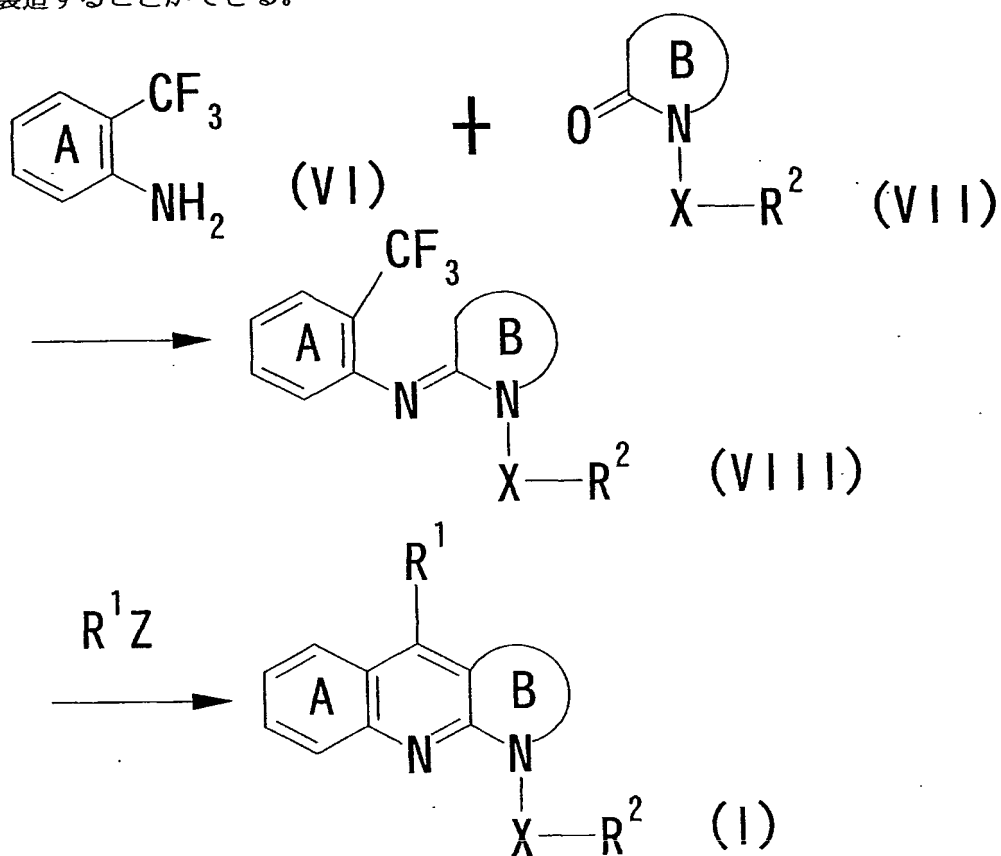


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕

特開平3-220189号公報、特公昭48-30280号公報などに記載の

方法またはそれに準じた方法に従って、式 (I I I) で表される化合物またはその塩と式 (I V) で表される化合物またはその塩とを反応させて得られる式 (V) で表される化合物またはその塩を環化反応に付すことにより、式 (I a) で表される化合物またはその塩を得ることができる。

- 5 式 (I) で表される化合物〔新規な構造を有する式 (I I) ないし (I I') で表される化合物を含む〕またはその塩は、例えば、以下のスキームによっても製造することができる。



〔式中、Zはアルカリ金属を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕

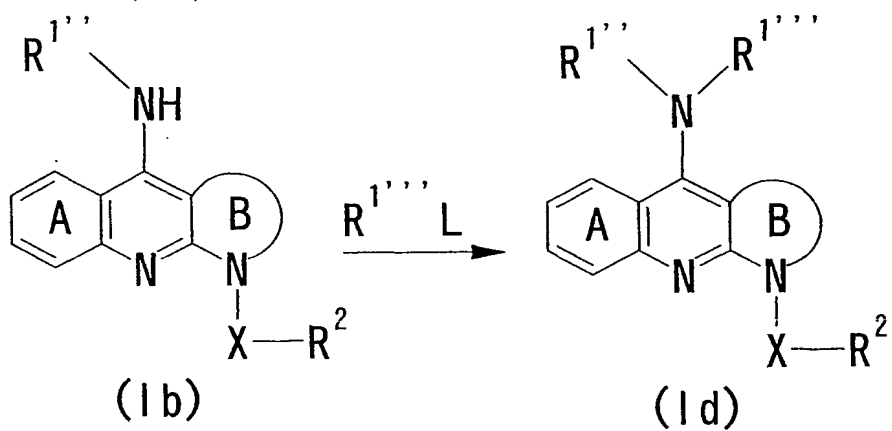
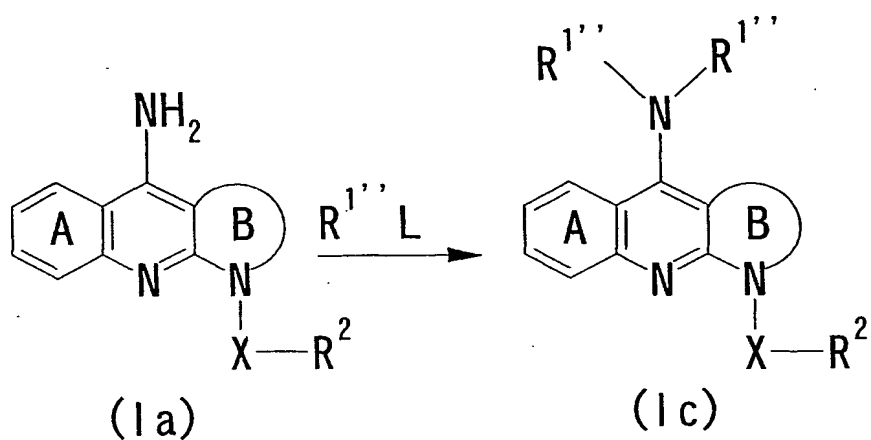
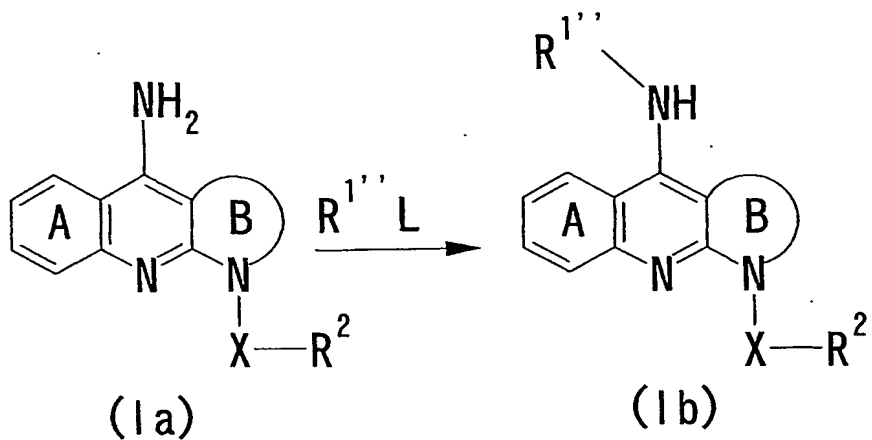
- 10 テトラヘドロンレターズ、40巻、5643～5646頁などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って、式 (V I) で表される化合物またはその塩と式 (V I I) で表される化合物またはその塩とを反応させて得られる式 (V I I I) で表される化合物またはその塩を式 R^1Z で表される化合物と反応させることにより、式 (I) で表される化合物またはその塩を得ることができる。

Zで示されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム等が挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に制限はないが、たとえばエーテル系溶媒（たとえば、ジエチル
5 エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（たとえばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（たとえばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アミド系溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシ
10 ド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。

式（V I I I）で表される化合物またはその塩に対して使用する式 R^1Z で表される化合物の量は、約0.5ないし20モル当量、好ましくは約0.8ないし
10モル当量であり、この時の反応温度は約 -80°C ないし 200°C 、好ましくは約 -80°C ないし 80°C であり、反応時間は約0.1ないし96時間、好まし
15 くは約0.5ないし72時間である。

また、式（I）で表される化合物またはその塩のうち、 R^1 が無置換のアミノ基でない化合物またはその塩は、公知の方法に準じて製造することができるが、
例えば、前記スキームで合成される式（I a）で表される化合物またはその塩を原料として用い、以下の反応に従って、種々変換することによって、製造するこ
20 ともできる。



〔式中、 $\text{R}^{1''}$ および $\text{R}^{1'''}$ はそれぞれアミノ基の置換基（好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基）を示し、 L は脱離基を示す。〕

- 5 L で示される脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨード原子などのハロゲン原子あるいはメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のスルホ

ン酸エステルなどが挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に制限はないが、たとえばエーテル系溶媒（たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（たとえばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（たとえばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アミド系溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。また、場合によ

5 クロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（たとえばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アミド系溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。また、場合によ

10 よっては、塩基（たとえば、トリエチルアミン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチルパーヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）、あるいは、相関移動触媒（たとえば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-クラウン-6等のクラウンエーテル類等）または、塩基および相関移動触媒の存在化に行ってもよい。

15

式（I a）で表される化合物またはその塩に対して使用する式 $R^{1'}$ で表される化合物の量および式（I b）で表される化合物またはその塩に対して使用する式 $R^{1''}$ で表される化合物の量は、約0.5ないし20モル当量、好ましくは約0.8ないし10モル当量であり、この時の反応温度は約-20℃ないし200℃、好ましくは約20℃ないし150℃であり、反応時間は約0.1ないし96時間、好ましくは約0.5ないし72時間である。用いられる塩基の量は、通常、式（I a）または式（I b）で表される化合物に対して、約0.5ないし

20

25 10モル当量、好ましくは約1ないし5モル当量である。

さらに、式（I a）～（I d）で表される化合物またはその塩において、環Aにおける置換基が塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子である場合には、公知の置換反応（鈴木カップリング反応、Still 反応、ヘック反応等）により、容易に種々の官能基（環Aで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基など）に変

換することができる。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 5 本発明の G P R 1 4 拮抗作用を有する化合物またはその塩〔式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (I I) ないし (I I') で表される化合物またはその塩を含む〕は、強い G P R 1 4 拮抗作用を有するので、種々の血管作用（例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など）を発現する薬剤として用いることができるが、なかでも、血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。

- 10 また、本発明の G P R 1 4 拮抗作用を有する化合物またはその塩〔式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (I I) ないし (I I') で表される化合物またはその塩を含む〕は、種々の疾患（例、循環器系疾患など）の予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、高血圧症、心肥大、心筋梗塞、心不全、敗血症ショックなどの予防・治療剤、とりわけ、
15 虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。

さらに、本発明の G P R 1 4 拮抗作用を有する化合物またはその塩〔式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (I I) ないし (I I') で表される化合物またはその塩を含む〕は、低毒性で安全に使用することができる。

- 本発明の G P R 1 4 拮抗作用を有する化合物またはその塩の 1 日当たりの投与
20 量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重 5 0 K g）1 人当たり活性成分〔例えば、式 (I I) ないし (I I') で表される化合物またはその塩〕として約 0. 1 ~ 1 0 0 m g、好ましくは約 1 ~ 5 0 m g であり、さらに好ましくは約 1 ~ 2 0 m g であり、1 日当たり 1 を 1 回又は 2 から 3 回にわけて投与する。

- 25 本発明の G P R 1 4 拮抗作用を有する化合物またはその塩〔式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (I I) ないし (I I') で表される化合物またはその塩を含む〕は、他の薬剤（特に、高血圧症の予防・治療剤など）と組み合わせ用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経

口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物に含まれる。

本発明のGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩と組み合わせて用いられる他の薬剤の具体的な例としては、

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトン）、アゾセミド（ダイアート）など〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）、塩酸デラプリルなど）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など；

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロラク톤（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬など；

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など；

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなど〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロ

ピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロなど）など）など；

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など；

- 5 心筋保護薬：心臓ATP-K用 開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など；
などが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

- 以下に実験例、製剤例、参考例、合成例を示し、本願発明をさらに詳しく説明
10 する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。
本願明細書の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ヒト GPR14 タンパク質をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA
を示す。

- 15 〔配列番号：2〕

ヒト GPR14 タンパク質をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA
を示す。

〔配列番号：3〕

- 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、3' 側に制限酵素 Spe I
20 の認識する塩基配列が付加されたヒト GPR14 タンパク質 cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

参考例 2 で確認されたヒト GPR14 タンパク質をアミノ酸配列を示す。

- 25 実施例

参考例 1 ヒト骨格筋由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト GPR14 受容体 cDNA
の増幅

ヒト骨格筋由来 cDNA（クロンテック社）を鋳型として用い、配列番号：1 およ
び配列番号：2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合

成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 *Sai* I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 *Spe* I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 $2.5 \mu\text{l}$ 、合成 DNA プライマー各 $0.2 \mu\text{M}$ 、 0.2mM dNTPs、Advantage2 polymerase mix (クロンテック社) $1 \mu\text{l}$ および酵素に付属のバッファーで、総反応量は $50 \mu\text{l}$ とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、 $95^\circ\text{C} \cdot 60 \text{ 秒}$ の加熱の後、 $95^\circ\text{C} \cdot 30 \text{ 秒}$ 、 $72^\circ\text{C} \cdot 3 \text{ 分}$ のサイクルを 5 回繰り返し、その後、 $95^\circ\text{C} \cdot 30 \text{ 秒}$ 、 $70^\circ\text{C} \cdot 3 \text{ 分}$ のサイクルを 5 回繰り返し、さらに、 $95^\circ\text{C} \cdot 30 \text{ 秒}$ 、 $68^\circ\text{C} \cdot 3 \text{ 分}$ のサイクルを 20 回繰り返して最後に $68^\circ\text{C} \cdot 3 \text{ 分}$ の加熱を行なった。増幅産物の確認は、 0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、GENECLEAN SPIN (パイオ 101 社) を用いて DNA を回収した。Eukaryotic TOPO™ TA Cloning kit (インビトロゲン社) の処方に従い、回収した DNA を動物細胞発現用プラスミドベクター pcDNA3.1/V5/His⁺へクローニングしてタンパク発現用プラスミド pcDNA3.1-hGPR14 を構築した。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell (東洋紡) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンを含む LB 寒天培地中で選択し、滅菌したつま楊枝を用いて分離して形質転換体 *E. coli* DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、Quiawell 8 Ultra Plasmid kit (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさおよび方向性を確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列を解析し、全ての配列が報告されて

いるヒト GPR14 遺伝子 (EP 0 859 052 A1) の配列の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 3 および配列番号: 4)。ただし、配列番号: 3 のヒト GPR14 遺伝子の配列中 1133 番目の塩基は該報告 (EP 0 859 052 A1) では C と記載されているが、
5 本実施例で決定した配列では G であった。いずれの塩基についても翻訳されたアミノ酸は同一である。

参考例 3 ヒト GPR14 発現 CHO 細胞の作製

参考例 2 で作製した形質転換体 E. coli DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14 を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pcDNA3.1-hGPR14 のプラスミド DNA を
10 調製した。これを CellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 0.4 mg/ml の G418 (ギ
15 プコ BRL 社) および 10% 透析ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒト GPR14 発現 CHO 細胞である形質転換細胞 (CHO/hGPR14) のコロニーを選択した。

実験例 1 ヒト GPR14 発現細胞膜画分の調製

1×10^8 個の CHO/GPR14 細胞に 10 ml のホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃,
20 5 mM EDTA, 0.5 mM PMSF, 1 μ g/ml pepstatin, 4 μ g/ml E64, 20 μ g/ml leupeptin) を添加し、ポリトロン (12,000 rpm, 1 分間) を用いて破碎した。細胞破碎液を遠心 (1,000 g, 15 分間) して上清を得た。次にこの上清を超遠心分離 (Beckman type 30 ローター, 30,000 rpm, 1 時間) し、得られた沈殿物をヒト GPR14 発現 CHO 細胞膜画分とした。

25 実験例 2 アイソトープ標識ヒトウロテンシン II の作製

結合阻害実験に使用するためのアイソトープ標識ヒトウロテンシン II を以下のようにして作製した。ヒトウロテンシン II (株式会社 ペプチド研究所製) 5 μ g を 25 μ l の 0.4 M 酢酸ナトリウム (pH 5.6) に溶解し、これに 200 ng のラクトパーオキシダーゼ (和光純薬) を加えた後、1 mCi の [¹²⁵I]-ヨウ化ナトリウ

ム (アマシャムファルマシアバイオテク社) および 200 ng の過酸化水素 (10 μ l) を加えた。室温で 10 分間静置した後、さらに 200 ng の過酸化水素 (10 μ l) を加えて 10 分間静置した。これを TSKgel ODS-80T₅ カラム (4.6 mm x 25 cm、トーソー) を用いた HPLC によって精製し、^[125I] 標識ヒトウロテンシン II を得た。

5 実験例 3 試験化合物のヒト GPR14 発現細胞膜画分とアイソトープ標識ウロテンシン II を用いた結合阻害実験

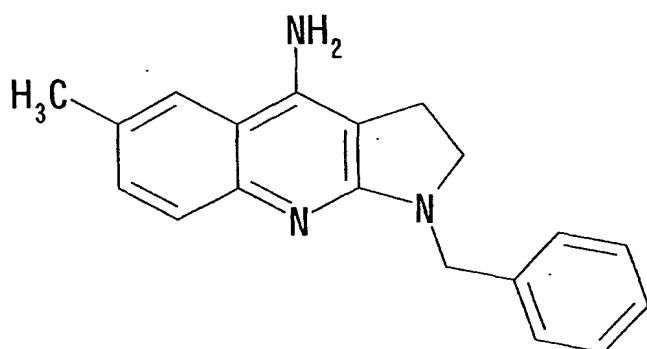
ヒト GPR14 発現 CHO 細胞膜画分を膜希釈緩衝液 (20mM リン酸緩衝液 (pH7.3), 150mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% CHAPS, 0.5mM PMSF, 0.1 μ g/ml Pepstatin, 20 μ g/ml Leupeptin, 4 μ g/ml E-64) で希釈して、タンパク質濃度
10 3 μ g/ml のアッセイ用細胞膜画分溶液を作った。96 穴マイクロプレートにアッセイ用膜画分溶液 85 μ l ずつ分注し、総結合を調べるために 1nM ^[125I] 標識ヒトウロテンシン II を含む膜希釈緩衝液 10 μ l、ジメチルスルホキシドを膜希釈緩衝液で 5 容量倍に希釈した液 5 μ l、非特異的結合を調べるために 1nM ^[125I] 標識ヒトウロテンシン II を含む膜希釈緩衝液 10 μ l、20 μ M 非アイソトープ標識ヒト
15 ウロテンシン II を含む 20%ジメチルスルホキシド含有膜希釈緩衝液 5 μ l、試験化合物の結合阻害活性を調べるために試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で 5 容量倍に希釈した液 5 μ l、1nM ^[125I] 標識ヒトウロテンシン II を含む膜希釈緩衝液 10 μ l をそれぞれ添加して 25℃で 3 時間反応させた。混合液をフィルタープレート (GF/C、ワットマン社) で濾過し、さらにフィルターを膜
20 希釈緩衝液 0.2ml で 3 回洗浄した後、マイクロシンチ 20 (パッカード社製) を 20 μ l 添加し、放射活性をトップカウント (パッカード社) により測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を減じた値である。試験化合物のヒト GPR14 結合阻害活性は、総結合から試験化合物を加えた細胞膜画分の放射活性を減じた値の特異的結合に対する比率で示される。試験化合物のヒト GPR14 結合活性を 5
25 0% 阻害する濃度を示した。試験化合物 1、3 は ASINEX 社、試験化合物 2 は CHEMBRIDGE 社から購入した。

結果を〔表 1〕に示す。

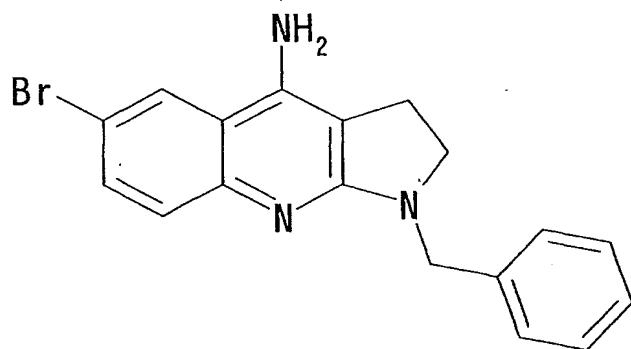
〔表 1〕

試験化合物	阻害濃度
1	4. 3 nM
2	2. 4 nM
3	3 3 nM

試験化合物 1



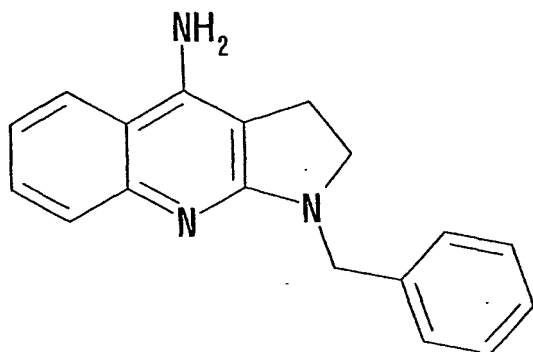
試験化合物 2



10

15

試験化合物 3



実験例 4 試験化合物のヒト GPR14 発現 CHO 細胞に対する細胞内カルシウム濃度変化

- 5 GPR14 発現 CHO 細胞を 96 穴プレートに 1×10^4 cell/well で播種して 48 時間培養し、その後細胞を 20mM HEPES (pH7.4)、1% FCS、1% ペニシリン-ストレプトマイシンを含む HBSS (以下洗浄用バッファーと呼ぶ) 0.1ml で洗浄した。次に $4 \mu\text{M}$ Fluo3、0.04% pluronic acid、2.5mM probenecid を含む洗浄用バッファー (以下反応用バッファーと呼ぶ) を $100 \mu\text{l}$ 加えて 37°C で 1 時間反応させた。反応
- 10 用バッファーを除き、洗浄用バッファー 0.2ml で 3 回洗浄した後、アゴニスト作用を測定するときは洗浄用バッファーを $90 \mu\text{l}$ 、試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で 10 容量倍に希釈した液 $10 \mu\text{l}$ を、アンタゴニスト作用を測定するときはさらに 10nM ウロテンシン II $10 \mu\text{l}$ を加えて、細胞内カルシウム濃度変化を FLIPR (日本モレキュラーデバイス社) で測定した。その結果、試験化合物 1、2 はいずれもウロテンシン II の細胞内カルシウム濃度上昇を阻害した。

合成例

合成例 1 1-ベンジル-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

- 20 N-ベンジルピロリドン (1.8g, 10.4mmol) をクロロホルム 4 ml に溶解し、オキシ塩化リン (1.8g, 11.7mmol) を加えて室温で 30 分攪拌した。4-ブromo-2-シアノアニリン (2.0g, 10mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を氷水にあげ、20% 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムにて抽出後、有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をニトロベンゼン 10 ml に溶かし、塩化亜鉛 2 g を加えて 160℃で 3 時間加熱した。反応液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にエタノールを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(1.2g, 3.4mmol)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.86 (2H, t, J=8.0Hz), 3.41 (2H, t, J=8.0Hz), 4.59 (2H, s), 7.24-7.33 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2Hz).

Mass (ESI+); 354 (M+H), 356

合成例 2 1-ベンジル-6-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をトルエン 0.5ml に懸濁し、Pd(Ph₃P)₄ (6mg)と 2M炭酸ナトリウム水溶液 0.2ml、4-メチルフェニルボロン酸(30mg)のエタノール(0.25ml)溶液を加え 90℃で 16 時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(15mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=8.0Hz), 3.50 (2H, t, J=8.0Hz), 4.75 (2H, s), 7.24-7.38 (7H, m), 7.57 (2H, d), 7.69 (3H, m).

Mass (ESI+); 366 (M+H)

合成例 3 1-ベンジル-6-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン 1ml に懸濁し、Pd(Ph₃P)₄ (12mg)と 2M炭酸ナトリウム水溶液 0.4ml、3-チオフェンボロン酸(56mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え 90℃で 16 時間反応した。反応液に水と酢酸エチル

を加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(52mg)を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.01 (2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.92 (2H, s), 7.40 (5H, bs), 7.70-7.88 (3H, m), 8.02-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s).
Mass (ESI+); 358 (M+H)

合成例 4 N-ベンジル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

- 10 1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.24ml およびベンジルブロミド 0.095ml を加え 80℃で 1 時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸
15 ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取 HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm) にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(44mg)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.13 (2H, t, J=8.0Hz), 3.54 (2H, t, J=8.0Hz), 4.72 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.22-7.37 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, d, J=2.0Hz).
20 Mass (ESI+); 444 (M+H), 446

合成例 5 N,N-ジベンジル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

- 1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、
25 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.24ml およびベンジルブロミド 0.095ml を加え 80℃で 1 時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取 HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm) にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(32mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (2H, t, J=8.0Hz), 3.49 (2H, t, J=8.0Hz), 4.27 (4H, s), 4.99 (2H, s), 7.17-7.38 (15H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 534 (M+H), 536

5 合成例6 N-アリル(allyl)-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え80℃で1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(26mg)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.23 (2H, t, J=8.0Hz), 3.62 (2H, t, J=8.0Hz), 4.07 (2H, bs), 4.83 (2H, s), 5.12-5.24 (2H, m), 5.91-6.00 (1H, m), 7.35 (5H, bs), 7.44 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 394 (M+H), 396

合成例7 N,N-ジアリル(diallyl)-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

20 1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え80℃で1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(12mg)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.20 (2H, t, J=8.0Hz), 3.70 (2H, t, J=8.0Hz), 3.88 (4H, d), 5.01 (2H, s), 5.20-5.29 (4H, m), 5.68-5.89 (2H, m), 7.36 (5H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.90 (1H, d, J=9.0Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 434 (M+H), 436

合成例 8 N-メチル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ
[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノ
5 リン-4-イルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド 0.5ml に溶解し、ジイソ
ロピルエチルアミン 0.05ml およびヨウ化メチル 0.5ml を加え室温で 40 時間反応
した。反応液を減圧濃縮し残留物を分取 HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm) に
て精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(8mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.19 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=8.0Hz), 3.66 (2H, t, J=8.0Hz),
10 4.81 (2H, s), 7.28-7.57 (7H, m), 7.97 (1H, s).

Mass (ESI+); 368 (M+H), 370

合成例 9 N,N-ジメチル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-
ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノ
15 リン-4-イルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド 0.5ml に溶解し、ジイソ
ロピルエチルアミン 0.05ml およびヨウ化メチル 0.5ml を加え室温で 40 時間反応
した。反応液を減圧濃縮し残留物を分取 HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm) に
て精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(5mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.14 (6H, s), 3.37 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz),
20 4.94 (2H, s), 7.38 (5H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.77 (1H, d,
J=9.0Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 382 (M+H), 384

合成例 10 6-ブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロ-
1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン

25 水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁液)(440 mg)のN,N-ジメチ
ルホルムアミド(10 ml)懸濁液に2-ピロリドン(0.76 ml)を加え、室温
で15分攪拌後、4-フルオロベンジルブロミド(1.37 ml)を加えた。反応
混合物を室温で15時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得ら

れた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し1-(4-フルオロベンジル)-2-ピロリドン (1.28 g) を得た。

1-(4-フルオロベンジル)-2-ピロリドン (600 mg) のクロロホルム (3 ml) 溶液にオキシ塩化リン (0.30 ml) を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (583 mg) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2-{(1-(4-フルオロベンジル)-2-ピロリジニリデン) アミノ} ベンゾニトリル (1.01 g) を得た。

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-{(1-(4-フルオロベンジル)-2-ピロリジニリデン) アミノ} ベンゾニトリル (1.01 g) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を-40℃に冷却した。同温で攪拌下、リチウムジイソブチルアミド (2.0 M ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液; 1.63 ml) を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し表題化合物 (347 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.86 (2H, t, J=8.0Hz), 3.42 (2H, t, J=8.0Hz), 4.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.46 (4H, m), 8.13 (1H, d, J=2.2Hz)

Mass (APCI+); 372 (M+H), 374

合成例 11 6-ブロモ-1-(2-フェネチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩

水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) (440 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に2-ピロリドン (0.76 ml) を加え、室温で15分攪拌後、(2-ブロモエチル) ベンゼン (1.50 ml) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し1-(2-フェネチル)-2-ピロリドン (0.438 g) を得た。

1-(2-フェネチル)-2-ピロリドン(438 mg)のクロロホルム(3 ml)溶液にオキシ塩化リン(0.23 ml)を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル(435 mg)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2-{(1-(2-フェネチル)-2-ピロリジニリデン)アミノ}ベンゾニトリル(736 mg)を得た。

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-{(1-(2-フェネチル)-2-ピロリジニリデン)アミノ}ベンゾニトリル(736 mg)のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液を-40℃に冷却した。同温で攪拌下、リチウムジイソブチルアミド(2.0 Mヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液; 1.20 ml)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物(254 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=8.0Hz), 3.93 (2H, t, J=8.0Hz), 7.15-7.45 (5H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, s)

20 合成例12 6-ブロモ-1-(3-ピリジニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン2塩酸塩

水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁液)(880 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に2-ピロリドン(0.76 ml)を加え、室温で15分攪拌後、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(1.80 g)を加えた。25 反応混合物を室温で15時間攪拌後、水を加えジクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して1-(3-ピリジニルメチル)-2-ピロリドン塩酸塩(2.02 g)を得た。

1-(3-ピリジニルメチル)-2-ピロリドン塩酸塩(600 mg)のクロロ

ホルム (3 ml) 溶液にオキシ塩化リン (0.31 ml) を加え室温で30分攪拌後、
2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (530 mg) を加えた。反応混合物を3
時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和
し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2- { (1- (3-ピリジニルメチル) -2-ピ
ロリジニリデン) アミノ } ベンゾニトリル (736 mg) を得た。

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2- { (1- (3-ピリジニルメチル) -2-ピ
ロリジニリデン) アミノ } ベンゾニトリル (940 mg) のテトラヒドロフラン (1
0 ml) 溶液を-40℃に冷却した。同温で攪拌下、リチウムジイソブチルアミ
ド (2.0 M ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液; 1.99 ml)
を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に氷水
を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n
-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処
理して表題化合物 (198 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.00 (2H, t, J=8.0Hz), 3.79 (2H, t, J=8.0Hz), 5.28 (2H, s),
7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.90-8.10 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.54
(1H, d, J=8.0Hz), 8.85 (1H, d, J=5.8Hz), 9.05 (1H, s)

Mass (APCI+); 355 (M+H), 357

合成例 13 1-ベンジル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,
3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩

1-ベンジル-2-ピロリドン (0.84 ml) のクロロホルム (3 ml) 溶液に
オキシ塩化リン (0.51 ml) を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-フ
ルオロベンゾニトリル (0.65 ml) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、
氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルム
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減
圧下濃縮して5-フルオロ-2- { (1-ベンジル-2-ピロリジニリデン) ア
ミノ } ベンゾニトリル (1.68 g) を得た。

5-フルオロ-2- { (1-ベンジル-2-ピロリジニリデン) アミノ } ベン

ゾニトリル

(500 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を、 -78°C に冷却したヘキサ
メチルジシラザンナトリウム塩 (3.91 ml) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶
液に加えた。同温で15分攪拌後、反応液を徐々に -20°C まで昇温し2時間攪
5 拌した。更に 40°C まで昇温して15時間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢
酸エチル = 2/1) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合
物 (60 mg) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.99 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.95 (2H, s),
7.25-7.65 (6H, m), 7.95-8.15 (2H, m)

Mass (APCI+); 294 (M+H)

合成例 14 1-ベンジル-7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b][1, 8]ナフチリジン-5-イルアミン塩酸塩

- 15 水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) (440 mg) のN,N-ジメチ
ルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に2-ピペリドン (991 mg) を加え、室温で
15分攪拌後、ベンジルブロミド (1.31 ml) を加えた。反応混合物を室温で
4時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
20 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカ
ゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し1-ベンジル
-2-ピペリドン (1.30 g) を得た。

- 1-ベンジル-2-ピペリドン (567 mg) のクロロホルム (3 ml) 溶液にオ
キシ塩化リン (0.29 ml) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加
えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出し
25 た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮
して5-ブロモ-2- { (1-ベンジル-2-ピペリジニリデン) アミノ } ベン
ゾニトリル (1.05 g) を得た。

5-ブロモ-2- { (1-ベンジル-2-ピペリジニリデン) アミノ } ベンゾ
ニトリル (1.01 g) をニトロベンゼン (5 ml) に溶解し、塩化亜鉛 (466

mg)を加えた後、155℃で1時間攪拌した。冷却後20%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2)で精製し、

- 5 更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物(551 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85-2.00 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=6.0Hz), 3.10-3.50 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz)

Mass (APCI+); 368 (M+H), 370

- 10 合成例15 1-ベンジル-7-ブロモ-2,2,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼピノ[2,3-b]キノリン-6-イルアミン塩酸塩

水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁液)(440 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液にε-カプロラクタム(1.13 g)を加え、室温で15分攪拌後、ベンジルブロミド(1.31 ml)を加えた。反応混合物を
15 室温で4時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製しN-ベンジル-ε-カプロラクタム(1.72 g)を得た。

- 20 N-ベンジル-ε-カプロラクタム(607 mg)のクロロホルム(3 ml)溶液にオキシ塩化リン(0.29 ml)加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して1-ベンジル-2-{(4-ブロモ-2-シアノフェニル)イミノ}ヘキサヒドロ-1H-アゼピン(1.08 g)を得た。

- 25 1-ベンジル-2-{(4-ブロモ-2-シアノフェニル)イミノ}ヘキサヒドロ-1H-アゼピン(1.08 g)をニトロベンゼン(5 ml)に溶解し、塩化亜鉛(463 mg)を加えた後、155℃で1時間攪拌した。冷却後アンモニア水を加えてpH=10とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物 (475 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.55-1.85 (4H, m), 2.71 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.94 (2H, s), 7.30-7.50 (5H, m), 7.84 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 8.07 (1H, d,

5 J=8.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.0Hz)

Mass (APCI+); 382 (M+H), 384

合成例 16 1-ベンジル-6-(ベンゾフラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン (140mg, 0.4mmol) をトルエン 1ml に懸濁し、Pd(Ph₃P)₄ (12mg) と 2M炭酸ナトリウム水溶液 0.4ml、ベンゾフラン-2-イルボロン酸 (72mg) のエタノール (0.5ml) 溶液を加え 90℃ で 16時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (63mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.01 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 4.95 (2H, s), 7.26-7.74 (12H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.75 (1H, s).

20 Mass (ESI+); 392 (M+H)

合成例 17 1-ベンジル-6-(3-アセトアミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン (140mg, 0.4mmol) をトルエン 1ml に懸濁し、Pd(Ph₃P)₄ (12mg) と 2M炭酸ナトリウム水溶液 0.4ml、3-アセトアミノフェニルボロン酸 (79mg) のエタノール (0.5ml) 溶液を加え 90℃ で 16時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を

濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(17mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.09 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.98 (2H, s), 7.35-7.64 (9H, m), 7.88 (1H, d, J=8.4Hz), 7.99 (2H, bs), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, s).

5 Mass (ESI+); 409 (M+H)

合成例 18 1-(4-tert-ブチルベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

- 1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン 2 ml に懸濁し、BBr₃ (1.4ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、氷水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 50mg を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチル
- 15 アミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.088ml, 4-tert-ブチルベンジルブロミド 0.060ml を加え、室温で40時間反応した。氷水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈
- 20 殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(20mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (9H, s), 2.98 (2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.87 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=8.2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.2Hz), 7.48 (2H, bs), 7.81 (2H, s), 8.43 (1H, s).

25 Mass (ESI+); 410 (M+H)

合成例 19 1-(4-シアノベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン 2 ml に懸濁し、BBr₃

(1.4ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、氷水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン50mgを得た。これを

5 N,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.088ml, 4-シアノベンジルブロミド 66mgを加え、室温で40時間反応した。氷水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(20mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.00 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 5.06 (2H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (6H, m), 8.45 (1H, s).

Mass (ESI+): 379 (M+H)

15 合成例20 1-(3,5-ジメトキシベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、BBr₃(1.4ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、氷水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン50mgを得た。これを

20 N,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.088ml, 3,5-ジメトキシベンジルブロミド 75mgを加え、室温で40時間反応した。氷水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(17mg)を

25

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.98 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.70-3.74 (8H, m), 6.42-6.54 (3H, m), 7.48 (2H, bs), 7.80 (2H, s), 8.43 (1H, s).

Mass (ESI+); 414 (M+H)

- 5 合成例 2 1 1-(4-メトキシベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

- 1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン 2 ml に懸濁し、 BBr_3 (1.4ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、氷水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 50mg を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン 0.088ml, 4-メ
- 15 トキシベンジルブロミド 0.045ml を加え、室温で40時間反応した。氷水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(17mg)を得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.95 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (2H, bs), 7.84 (2H, bs), 8.43 (1H, s).

Mass (ESI+); 384 (M+H)

- 本発明における GPR 14 拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する血管作用剤(例、心筋梗塞予防治療剤、心不全予防治療剤など)は、
- 25 例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

1. カプセル剤

- (1) 実施例 1 で得られた化合物 40mg

71

(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
1 カプセル	120mg

- 5 (1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	58mg
10 (3) コーンスターチ	18mg
(4) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
1錠	120mg

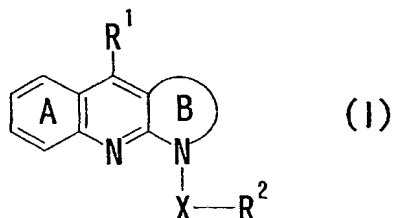
- 15 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

産業上の利用可能性

- 20 本発明のGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物および式(II)ないし(II')で表される化合物を含む〕またはその塩は、強いGPR14拮抗作用を有するので、種々の血管作用剤（好ましくは、血管収縮抑制剤）ならびに種々の疾患（好ましくは、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療のために有利に使用できる。

請求の範囲

1. GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有してなる血管作用剤。
2. 血管収縮抑制剤である請求項1記載の剤。
3. 高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤である
- 5 請求項1記載の剤。
4. 非ペプチド性化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤。
5. キノリン誘導体またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤。
6. 4-アミノキノリン誘導体またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤。
7. 式(I)



10

[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤。

- 15 8. Aが(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲ
- 20 ン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイル、(15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換
- 25 されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シ

クロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、

5 (14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、(5) (1') 置換されていてもよいアルキル基、(2') 置換されていてもよいシクロアルキル基、(3') 置換されていてもよいアルケニル基、(4') 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5') 置換されていてもよいアラルキル基、(6') ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7')

10 置換されていてもよいアリール基、(8') 置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基または(6) 式 R^4-Y- で表される基(式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4}

15 アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9')

20 エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィ

25

ニルで置換されていてもよい複素環基を示す)で置換されていてもよいベンゼン環である請求項7記載の剤。

9. Bが(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、
(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、
5 (7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイル、
10 (15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、
15 (10')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13')ホルミル、(14')C₂₋₄アルカノイル、(15')C₁₋₄アルキルスルホニル、(16')C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3)ニトロ基、
20 (4)ハロゲン原子、(5)(1')置換されていてもよいアルキル基、(2')置換されていてもよいシクロアルキル基、(3')置換されていてもよいアルケニル基、(4')置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5')置換されていてもよいアラルキル基、(6')ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7')置換されていてもよいアリール基、(8')置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基、
25 (6)式 R⁴-Y- で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は(1)(1')ハロゲン、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')水酸基、(5')置換されていてもよいチオール基、(6')置換されていてもよいアミノ基、(7')フェニル-C₁₋₄アルキル、(8')C₃₋₇シクロアルキル、(9')エステル化またはアミド化されてい

てもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換
されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキ
シで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキ
シ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキル
5 スルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化
水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、
(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、
(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステ
ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子ま
10 たは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲ
ン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1
2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイ
ル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニル
で置換されていてもよい複素環基を示す)、または(7) オキソ基で置換されて
15 いてもよい飽和の5~8員環である請求項7記載の剤。

10. Xが(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸
基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミ
ノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9')
エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン
20 原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11')
ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、
(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカ
ノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィ
ニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、
25 (3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6')
置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7}
シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ
シル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい
 C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されてい

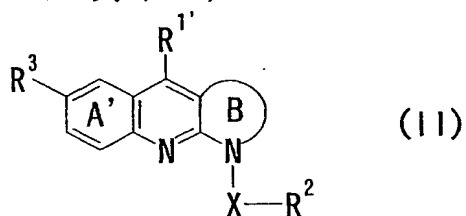
- てもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、(5) (1') 置換されていてもよいアルキル基、(2')
- 5 置換されていてもよいシクロアルキル基、(3') 置換されていてもよいアルケニル基、(4') 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5') 置換されていてもよいアラルキル基、(6') ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7') 置換されていてもよいアリール基、(8') 置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基、(6) 式 R^4-Y- で表される基 (式中、Yは酸
- 10 素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は (1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(1 0') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換
- 15 されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、
- 20 (5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(1 0') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(1 1') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(1
- 25 2') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(1 3') ホルミル、(1 4') C_{2-4} アルカノイル、(1 5') C_{1-4} アルキルスルホニル、(1 6') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基を示す)、または (7) オキソ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン基である請求項7記載の剤。

11. Xがメチレン基である請求項7記載の剤。

- 1 2. R^1 が1～2個の(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(9)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(10) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(11)フェニル- C_{1-4} アルキル、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基である請求項7記載の剤。
- 1 3. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の環状基である請求項7記載の剤。
- 2 1 4. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の芳香環基である請求項7記載の剤。
- 1 5. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)

置換されていてもよいチオール基、(6) 置換されていてもよいアミノ基、(7) フェニル-C₁₋₄アルキル、(8) C₃₋₇シクロアルキル、(9) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10) ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(11) ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(12) C₁₋₄アルキレンジオキシ、(13) ホルミル、(14) C₂₋₄アルカノイル、(15) C₁₋₄アルキルスルホニル、(16) C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよいフェニル基である請求項7記載の剤。

16. 式 (II)



10

[式中、A' は置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1'} は置換されたアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基 (式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示す] で表される化合物またはその塩を含有してなるGPR14拮抗剤。

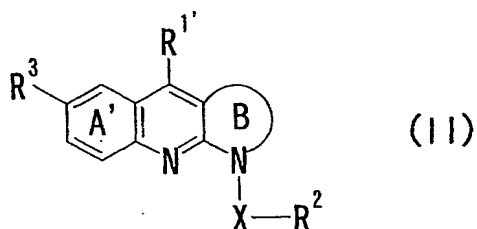
15

17. GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする血管作用方法。

20

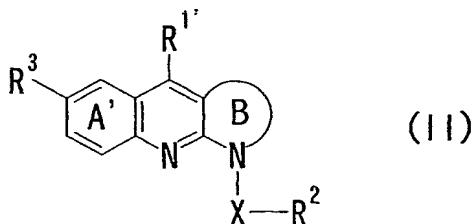
18. 血管作用剤を製造するための、GPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩の使用。

19. 式 (II)



- [式中、A' は置換基 R³ 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B は置換されていてもよい 5～8 員環を、X は直鎖部分の原子数が 1～4 の 2 価の基を、R^{1'} は置換されたアミノ基を、R² は置換されていてもよい環状基を、
- 5 R³ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基 (式中、Y は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示す] で表される化合物 (但し、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メト
- 10 キシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸 tert-ブチルエステル、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)酢酸 ナトリウム塩、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピ
- 15 ラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-アラニン tert-ブチルエステル、2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-メチオニン tert-ブチルエステル、および 2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]キノリン-4-イル}アミノ)アセチル-ロイシン tert-ブチルエステルを除く) またはその塩。
- 20

20. 式 (II)



- [式中、A' は置換基R³以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン基を、R^{1'} は置換されたアミノ基を、R²は置換されていてもよい環状基を、R³は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、
- 5 ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す] で表される化合物またはその塩。

21. 請求項19または20記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

- 10 22. R³が（1）（1'）ハロゲン、（2'）ニトロ、（3'）シアノ、（4'）水酸基、（5'）置換されていてもよいチオール基、（6'）置換されていてもよいアミノ基、（7'）フェニル-C₁₋₄アルキル、（8'）C₃₋₇シクロアルキル、（9'）エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、（10'）ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、（11'）
- 15 ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、（12'）C₁₋₄アルキレンジオキシ、（13'）ホルミル、（14'）C₂₋₄アルカノイル、（15'）C₁₋₄アルキルスルホニル、（16'）C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基、（2）ハロゲン原子、（3）（1'）ハロゲン、（2'）ニトロ、（3'）シアノ、（4'）水酸基、（5'）置換されてい
- 20 てもよいチオール基、（6'）置換されていてもよいアミノ基、（7'）フェニル-C₁₋₄アルキル、（8'）C₃₋₇シクロアルキル、（9'）エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、（10'）ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、（11'）ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、（12'）C₁₋₄アルキレ
- 25 ンジオキシ、（13'）ホルミル、（14'）C₂₋₄アルカノイル、（15'）C₁₋₄アルキルスルホニル、（16'）C₁₋₄アルキルスルフィニルで置換されていてもよいフェニル基または（4）（1'）ハロゲン、（2'）ニトロ、（3'）シアノ、（4'）水酸基、（5'）置換されていてもよいチオール基、（6'）置換されていてもよいアミノ基、（7'）フェニル-C₁₋₄アルキル、（8'）C₃₋₇シクロアル

キル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基である請求項19または20記載の化合物。

23. R^3 が(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基または(2) ハロゲン原子である請求項19または20記載の化合物。

24. Bが(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ

シル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基、(3) ニトロ基、(4) ハロゲン原子、(5) (1') 置換されていてもよいアルキル基、(2') 置換されていてもよいシクロアルキル基、(3') 置換されていてもよいアルケニル基、(4') 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(5') 置換されていてもよいアラルキル基、(6') ホルミルまたは置換されていてもよいアシル基、(7') 置換されていてもよいアリール基、(8') 置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよいアミノ基、(6) 式 R^4-Y- で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は(1) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい炭化水素基、(2) (1') ハロゲン、(2') ニトロ、(3') シアノ、(4') 水酸基、(5') 置換されていてもよいチオール基、(6') 置換されていてもよいアミノ基、(7') フェニル- C_{1-4} アルキル、(8') C_{3-7} シクロアルキル、(9') エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11') ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13') ホルミル、(14') C_{2-4} アルカノイル、(15') C_{1-4} アルキルスルホニル、(16') C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい複素環基を示す)、または(7) オキソ基で置換されて

いてもよい飽和の5～8員環である請求項19または20記載の化合物。

25. Xがメチレン基である請求項19または20記載の化合物。

26. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の環状基である請求項19または20記載の化合物。

27. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい5～6員の芳香環基である請求項19または20記載の化合物。

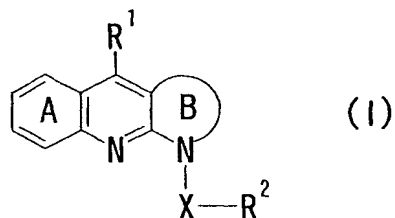
28. R^2 が(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)フェニル- C_{1-4} アルキル、(8) C_{3-7} シクロアルキル、(9)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(10)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(11)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(12) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよいフェニル基である請求項19または20記載の化合物。

29. $R^{1'}$ が1～2個の(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)水酸基、(5)置換されていてもよいチオール基、(6)置換されていてもよいアミノ基、(7)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(8)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(9)ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(10) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(11)フェニル- C_{1-4} アルキル、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13)ホルミル、(14) C_{2-4} アルカノイル、(15) C_{1-4} アルキルスルホニル、(16) C_{1-4} アルキルスルフィニルで置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基である請求項19または20記載の化合物。

30. 請求項19または20記載の化合物またはその塩もしくはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

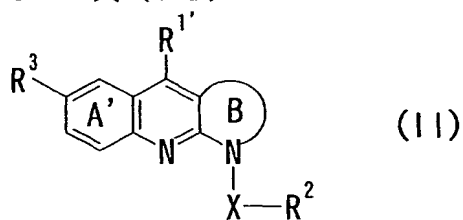
31. GPR14拮抗剤である請求項30記載の医薬組成物。

32. 式(I)



[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩を有効量投与することの特徴とするGPR14拮抗作用方法。

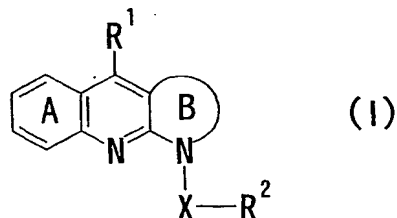
33. 式(II)



[式中、A'は置換基 R^3 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、

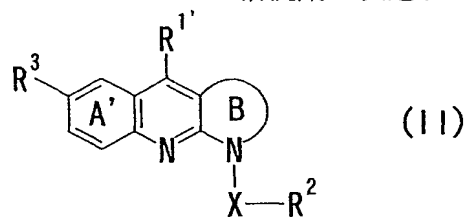
Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されたアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す] で表される化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とするGPR14拮抗作用方法。

34. GPR14拮抗剤を製造するための、式(I)



[式中、Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を示す] で表される化合物またはその塩の使用。

35. GPR14拮抗剤を製造するための、式(II)



[式中、A'は置換基 R^3 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、Bは置換されていてもよい5～8員環を、Xは直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、 R^1 は置換されたアミノ基を、 R^2 は置換されていてもよい環状基を、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R^4-Y- で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^4 は

置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す] で表される化合物またはその塩の使用。

Sequence Listing

- <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
<120> Vasoactive agent
<130> 2698W00P
- 5 <150> JP2000-067213
<151> 2000-03-07
<160> 4
<210> 1
<211> 37
- 10 <212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 1
- 15 tcgtagtcg accacatgg cgctgacccc cgagtc 37
<210> 2
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- 20 <220>
<223>
<400> 2
gccaggacta gtagcgcccc tccgcgtgc cac 33
<210> 3
- 25 <211> 1215
<212> DNA
<213> Human
<400> 3
tcgtagtcg accacatgg cgctgacccc cgagtcctcg agcagcttcc ctgggtggc 60

2/4

cgccaccggc agctctgtgc cggagccgcc tggcgggccc aacgcaacc tcaacagctc 120
 ctgggccagc ccgaccgagc ccagctccct ggaggacctg gggccacgg gcaccattgg 180
 gactctgtgc tggccatgg gcgtgggtgg cgtgggtggc aacgcctaca cgtgggtgtt 240
 caccctggcg tccctgcgtg cgggtggcctc catgtacgtc tacgtgggtc acctggcgct 300
 5 ggccgacctg ctgtacctgc tcagcatccc ctctatctgt gccacctacg tcaccaagga 360
 gtggcacctc ggggacgtgg gctgccgctg gctcttcggc ctggacttcc tgaccaatga 420
 cgccagcatc ttacgcctga ccgtcatgag cagcgagcgc tacgtctcgg tgcctcggcc 480
 gctggacacc gtgcagcgcc ccaagggtta ccgcaagctg ctggcgctgg gcacctggct 540
 gctggcgctg ctgtctacgc tggcgtgat gctggccatg cggctgggtc gccggggctc 600
 10 caagagcctg tgcctgcccg cctggggccc gcgcgccac cgcgcctacc tgacgtctct 660
 ctctgccacc agcatcgctg ggcccggtgt gctcatcggg ctgtcttacc cgcgcctggc 720
 ccgcgcctac cgcgcctgc agcgcgcctc ctcaagcgg gcccgcggtc cggggcgctg 780
 cgcgtctgc ctgggtctgg gcatctgtct gctcttctgg gctgtcttcc tgccttctg 840
 gctgtggcag ctgtctgccc agtaccacca ggccccgtg gcgcgcgga cggcgcgcat 900
 15 cgtcaactac ctgaccacct gcttacctt cggcaacagc tgcgccaacc ccttctctta 960
 cagctgtct accaggaact accgcgacca cctgcgcggc cgcgtgcggg gcccgggcag 1020
 cgggggaggg cggggggccc ttccttccct gcagccccgc gcccgcttcc agcgtgttct 1080
 gggccgctcc ctgtcttct gcagcccaca gccactgac agcctctgtc tggccccagc 1140
 ggccccggcc cgacctgccc ccgagggttc caggggcccc gcgtgagcac gcggaggggc 1200
 20 ggcactagtc caggc 1215

<210> 4

<211> 389

<212> PRT

<213> Human

25 <400> 4

Met Ala Leu Thr Pro Glu Ser Pro Ser Ser Phe Pro Gly Leu Ala Ala

1

5

10

15

Thr Gly Ser Ser Val Pro Glu Pro Pro Gly Gly Pro Asn Ala Thr Leu

20

25

30

3/4

Asn Ser Ser Trp Ala Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Leu Glu Asp Leu
 35 40 45
 Val Ala Thr Gly Thr Ile Gly Thr Leu Leu Ser Ala Met Gly Val Val
 50 55 60
 5 Gly Val Val Gly Asn Ala Tyr Thr Leu Val Val Thr Cys Arg Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Ala Val Ala Ser Met Tyr Val Tyr Val Val Asn Leu Ala Leu Ala
 85 90 95
 Asp Leu Leu Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Val Ala Thr Tyr Val
 10 100 105 110
 Thr Lys Glu Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Leu Phe Gly
 115 120 125
 Leu Asp Phe Leu Thr Met His Ala Ser Ile Phe Thr Leu Thr Val Met
 130 135 140
 15 Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Gln
 145 150 155 160
 Arg Pro Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Ala Leu Gly Thr Trp Leu Leu
 165 170 175
 Ala Leu Leu Leu Thr Leu Pro Val Met Leu Ala Met Arg Leu Val Arg
 20 180 185 190
 Arg Gly Pro Lys Ser Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His
 195 200 205
 Arg Ala Tyr Leu Thr Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ile Ala Gly Pro Gly
 210 215 220
 25 Leu Leu Ile Gly Leu Leu Tyr Ala Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Arg Arg
 225 230 235 240
 Ser Gln Arg Ala Ser Phe Lys Arg Ala Arg Arg Pro Gly Ala Arg Ala
 245 250 255
 Leu Arg Leu Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe Leu

4/4

260 265 270
Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Gln Tyr His Gln Ala Pro Leu
275 280 285
Ala Pro Arg Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys Leu Thr
5 290 295 300
Tyr Gly Asn Ser Cys Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Thr Arg
305 310 315 320
Asn Tyr Arg Asp His Leu Arg Gly Arg Val Arg Gly Pro Gly Ser Gly
325 330 335
10 Gly Gly Arg Gly Pro Val Pro Ser Leu Gln Pro Arg Ala Arg Phe Gln
340 345 350
Arg Cys Ser Gly Arg Ser Leu Ser Ser Cys Ser Pro Gln Pro Thr Asp
355 360 365
Ser Leu Val Leu Ala Pro Ala Ala Pro Ala Arg Pro Ala Pro Glu Gly
15 370 375 380
Pro Arg Ala Pro Ala
385

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/437, 31/444, C07D471/04,
A61P43/00, 9/08, 9/12, 9/10, 9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/437, 31/444, C07D471/04,
A61P43/00, 9/08, 9/12, 9/10, 9/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
REGISTRY (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/40192, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 12 August, 1999 (12.08.99), Abstract; Claims; page 30, line 27 to page 32, line 4 & US, 6159700, A & US, 5851798, A & US, 6133420, A & EP, 1056844, A1	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
X A	EP, 859052, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 19 August, 1998 (19.08.98), Abstract; Claims; page 9, lines 24-38 & US, 5851798, A & JP, 10-295376, A & US, 6005074, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
X A	SMITH, Leon et al., "A novel and highly efficient synthesis of the aza analogs of tacrine.", Tetrahedron Letters, 1999, Vol.40, No.31, pp.5643-5646; entire description	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
X A	EP, 430485, A2 (UBE INDUSTRIES LTD.), 05 June, 1991 (05.06.91), entire description & EP, 430485, A3 & JP, 3-220189, A	19-30 1-15, 18, 31, 34, 35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 May, 2001 (29.05.01)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01717

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 48-30280, B1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 18 September, 1973 (18.09.73), entire description (Family: none)	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
X A	TANAKA, Tadasu et al, "Synthetic studies on pyrroloquinolines. I. Syntheses of 2, 3-dihydro- 1H-pyrrolo [2,3-b]quinoline derivatives.", Chem. Pharm. Bull. 1972, Vol.20, No.1, pp.109-16, entire description	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
PX PA	WO, 01/004298, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), abstract; Claims; page 3, line 19 to page 6, line 21 & JP, 2001-69996, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
PX PA	WO, 00/032627, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 June, 2000 (08.06.00), abstract; Claims; page 3, line 25 to page 7, line 23 & JP, 2001-128688, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
A	AMES, Robert S et al., "Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR 14.", Nature, 1999, Vol. 401, No. 6750, pp. 282-286	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01717

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16,17,32,33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 16, 17, 32, and 33 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical features of claims 1-18 are uses of compounds exhibiting GPR antagonism, while those of claims 21-35 are novel compounds and uses thereof. Both are neither the same nor corresponding to each other. Therefore, a group of inventions of claims 1-18 and a group of inventions of claims 21-35 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/437, 31/444, C07D471/04,
A61P43/00, 9/08, 9/12, 9/10, 9/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/437, 31/444, C07D471/04,
A61P43/00, 9/08, 9/12, 9/10, 9/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),
REGISTRY (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/40192, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 12. 8月. 1999 (12. 08. 99) Abstract, Claims, 第30ページ 第27行-第32ページ 第4行 &US, 6159700, A&US, 5851798, A &US, 6133420, A&EP, 1056844, A1	1-3 4-15, 18-31, 34, 35

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 05. 01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝原下 告



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 859052, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 19. 8月. 1998 (19. 08. 98) Abstract, Claims, 第9 ページ 第24-38行 & US, 5851798, A & JP, 10-295376, A & US, 6005074, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
X A	SMITH, Leon et al, "A novel and highly efficient synthesis of the aza analogs of tacrine.", Tetrahedron Letters, 1999, Vol. 40, No. 31, pp. 5643-5646, 文献全体	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
X A	EP, 430485, A2 (UBE INDUSTRIES LTD.) 5. 6月. 1991 (05. 06. 91) 文献全体 & EP, 430485, A3 & JP, 3-220189, A	19-30 1-15, 18, 31, 34, 35
X A	JP, 48-30280, B1 (田辺製薬株式会社) 18. 9月. 1973 (18. 09. 73) 文献全体 ファミリーなし	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
X A	TANAKA, Tadasu et al, "Synthetic studies on pyrroloquinolines. I. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrrolo [2,3-b]quinoline derivatives.", Chem. Pharm. Bull. 1972, Vol. 20, No. 1, pp. 109-16, 文献全体	19-29 1-15, 18, 30, 31, 34, 35
PX PA	WO, 01/04298, A1 (武田薬品工業株式会社) 18. 1月. 2001 (18. 01. 01) 要約、請求の範囲、第3ページ 第19行-第6ページ 第21行 & JP, 2001-69996, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
PX PA	WO, 00/32627, A1 (武田薬品工業株式会社) 8. 6月. 2000 (08. 06. 00) 要約、請求の範囲、第3ページ 第25行-第7ページ 第23行 & JP, 2001-128688, A	1-3 4-15, 18-31, 34, 35
A	AMES, Robert S. et al, "Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14.", Nature, 1999, Vol. 401, No. 6750, pp. 282-286	1-18

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17, 32, 33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 16, 17, 32, 33 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-18 の技術的特徴はCRP拮抗作用を有する化合物の用途であり、請求の範囲 21-35 の技術的特徴は、新規化合物及びその用途であるから、それらは、互いに同一でもなく、対応するものでもないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。